

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: 08-512303

(43)Date of publication of application: 24.12.1996

(57)Abstract

Pharmaceutical compositions for hardly soluble active substances and a process for producing said pharmaceutical compositions are disclosed. Polyglycerine fatty acid esters or sorbitan fatty acid esters in combination with lipophilic additives and non-ionic surfactants are used as solubilisers.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 表 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-512303

(43) 公表日 平成8年(1996)12月24日

| | | | |
|---------------------------|------|----------|---------------|
| (51) Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 序内整理番号 | F I |
| A 6 1 K 47/14 | | 7433-4 C | A 6 1 K 47/14 |
| 9/08 | | 7329-4 C | 9/08 |
| | | | G |
| | | | W |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願平7-503833
 (86) (22) 出願日 平成6年(1994)7月8日
 (85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)1月8日
 (86) 国際出願番号 P C T / E P 9 4 / 0 2 2 4 8
 (87) 国際公開番号 W O 9 5 / 0 1 7 8 6
 (87) 国際公開日 平成7年(1995)1月19日
 (31) 優先権主張番号 P 4 3 2 2 8 2 6 . 7
 (32) 優先日 1993年7月8日
 (33) 優先権主張国 ドイツ (D E)

(71) 出願人 テバーカイギー アクチェンゲゼルシャフト
 スイス国, ツューハー—4002 バーゼル,
 クリベックシュトラッセ 141
 (72) 発明者 ボサンスキ, ウルリッヒ
 ドイツ連邦共和国, デー—79110 フライ
 ブルク, オウバルドシュトラッセ 97
 (74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 難溶性活性物質のための医薬製剤

(57) 【要約】

この発明は難溶性活性物質のための医薬製剤及び該当製剤の製造方法が開示される。可溶化剤として、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びソルビタン脂肪酸エステルを親油性助剤及びノニオン界面活性剤と組合わせて使用する。

【特許請求の範囲】

1. キャリヤー組成物中の、シクロスポリンを除く水に難溶性の活性物質を可溶化するための医薬組成物であって、キャリヤー組成物が、

a) キャリヤー組成物に対して約 10 ~ 15 重量%の、親水性と親油性のバランス (グリフィンによる HLB 値) が 10 以下で、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びソルビタン脂肪酸エステルの群から選ばれた実質的に純粋な又は混合物として存在する補界面活性剤;

b) キャリヤー組成物に対して約 5 ~ 40 重量%の、実質的な親油性成分としてトリグリセリドを含む、実質的に純粋な又は混合物として存在する医薬として慣用されている油; 及び

c) キャリヤー組成物に対して約 10 ~ 50 重量%の、HLB 値が 10 以上であり実質的に純粋な又は混合物として存在するノニオン界面活性剤の成分並びに

必要に応じてさらに医薬として認められる助剤、
を含むことを特徴とする組成物。

2. キャリヤー組成物の全重量に対する百分率が 1 ~ 30 重量%であり、純水に対する溶解度が 500 ng/1000 ml 以下である難溶性の活性物質を可溶化するための請求項 1 に記載の医薬組成物。

3. ラバマイシン、タクロリムス、デオキシスベルグアリン、マイコフェノレート - モフェチル、ニフェジピン、ニモジピン、エトボシド、及びイブプロフェンから成る群から選ばれた難溶性の活性物質を可溶化するための請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

4. 成分 a) が実質的に純粋なポリグリセリン脂肪酸エステル又はその混合物から構成され、ここでポリグリセリン基骨格が 10 個

までのグリセリン単位を含み、これが直鎖炭素原子 8 ~ 20 個をもつ飽和又は不飽和カルボン酸の酸残基 1 ~ 10 個でエステル化されていることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

5. 成分 a) がポリグリセリン脂肪酸エステルとして実質的に純粋なポリグリ

セロール - 2 - テトラステアレート - 3 - モノオレレート, - 3 - ステアレート, - 6 - ジオレレート, - 6 - ジステアレート, - 10 - ジオレレート, - 10 - テトラオレレート, - 10 - デカオレレート又は - 10 - デカステアレート又はこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項 4 に記載の医薬組成物。

6. 成分 a) が実質的に純粋なソルビタン脂肪酸エステル又はその混合物から構成され、ここでソルビタン基骨格が直鎖炭素原子 8 ~ 20 個をもつ飽和又は不飽和カルボン酸の酸残基 1 ~ 3 個でエステル化されていることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

7. 成分 a) がソルビタン脂肪酸エステルとして実質的に純粋なソルビタン - モノウレレート, - モノパルミテート, - モノステアレート, - トリステアレート, - モノオレレート, - セスキオレレート及び - トリオレレート又はこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項 6 に記載の医薬組成物。

8. 成分 b) が医薬に使用される油としてラッカセイ, ゴマ, ヒマワリ, オリーブ, トウモロコシ, ダイズ, トウゴマ, 綿実, セイヨウアブラナ, アザミ, ブドウの芯, サカナ及び中性油の油であり, 成分 c) が 15 ~ 60 個のエチレンオキシド単位からなる親水性構成成分をもつノニオン界面活性剤であることを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

9. 成分 a), b) 及び c), 並びに必要に応じて医薬として使

用され水溶性の助剤を任意の順序で混合し, この混合物の中へ水に難溶性の活性物質を分散させ, 望ましい場合には, この分散物を経口投与に適した形態にすることを特徴とする請求項 1 に記載の医薬組成物の製造方法。

10. 分散物をデンプンカプセル, 硬ゼラチンカプセル又は軟ゼラチンカプセルに充填することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**難溶性活性物質のための医薬製剤**

この発明は難溶性活性物質の医薬製剤及び該製剤の製造方法に関する。

一般的に錠剤・カプセル・糖衣錠のような経口投与形式によって行なわれる医薬活性物質の投与は、例えば、非経口投与形式による投与に比べてメリットがある。注射で手当てをしなければならない病気は、純粹に主観的にみて錠剤・カプセル・糖衣錠については投与が殆ど意識されない他の病気に比べて重く感じられるものである。特に経口投与の形式は患者自身で行える投与に適しているメリットがあるが、非経口投与になると僅かな例外を除いて医師乃至は医療委託補助者が行わなければならない。

経口で医薬が投与されてから医薬の形態が壊れると、例えば、胃液、腸液などの胃腸内液が活性物質に作用する。経口で投与される多くの活性物質は親油性であり、このために水を環境成分とする胃腸内溶液には難溶性である。このとき活性物質の吸収力が減るためにそのバイオ有効性が減少する。ここで一般的にみて投与量を増加する必要がある。この結果、生物的变化性が増し、作用効果が変動するという好ましくない状況になる。

難溶性活性物質の溶解度を改良するいわゆる溶解媒体があげられ、例えば、エタノール、プロピレングリコール、液状ポリエチレングリコールのような親水性共溶剤又はレシチン、脂肪酸ポリグリコールエステル又は脂肪酸グリセリンポリグリコールエステルのような親油性溶解媒体がある。これらの溶解媒体を使うと、耐性の不足、投与形式の安定性欠如、例えば、解体効果などによる問題が生じる。

このためにドイツ特許公開公報40 05 190ではグリセリン脂肪酸の部分エステル又はポリエチレングリコールの部分エステルが提案されている。これらの助剤（補界面活性剤）の欠点は、HLB（親水親油バランス）が2～3という狭い範囲でしか得られないことにある。可溶化する活性物質の溶解度がそれぞれ違うことに適合させるためにキャリアー組成物の量比率を変えなければならないが、HLBの範囲が狭いために量比率を変えることに制限が課せられる。

この発明の課題は、特に適した助剤を選ぶことにより、経口投与をする活性物質の溶解性、吸収能力、これに基づくバイオ有効性の増進乃至は改善を図ることにある。

設定した課題はこの発明によって解決されたが、発明は難溶性活性物質のキャリアー組成物における可溶性を改良するための特に好ましい医薬構成に関する。この発明によるキャリアー組成物は、

a) キャリヤー組成物の約10～15重量%において、親水性と親油性のバランス(グリフィンによるHLB値)が10以下で、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びソルビタン脂肪酸エステルのグループから選んだ実質的に純粋に又は混合物として存在する補界面活性剤；

b) キャリヤー組成物の約5～40重量%において、実質的な親油性成分としてトリグリセリドを含む実質的に純粋に又は混合物として存在し、薬剤として慣用されている油；並びに

c) キャリヤー組成物の約10～50重量%において、HLB値が10以上であり実質的に純粋に又は混合物として存在するノニオン界面活性剤；

そして必要に応じてさらに医薬として認められる助剤からなる。

このほかに上述の成分をもつキャリアー組成物の中に可溶化した

水に難溶性の活性物質を有する医薬構成物の製造方法がこの発明の対象である。この医薬構成物は、経口投与単位の形態に、例えば、デンプン、硬ゼラチン又は軟ゼラチン製のカプセルに充填するのに適している。

この明細書の前段及び後段で使用する用語は、この発明を説明する目的に限定して以下のように定義する。

医薬構成物とは、可溶化した、水に難溶性の活性物質又は混合活性物質を、上述の成分をもつキャリアー組成物の中で混合したもの、と定義され、経口投与のために好ましくはデンプン、硬ゼラチン又は軟ゼラチンカプセルの形に加工される。

水に難溶性の活性物質又は混合活性物質の可溶性乃至は可溶化とは、適切な溶解媒体の作用によって活性物質の分散性が向上し、治療に有効な分量が完全に溶

解し、あるいは少なくとも一部が溶解する過程によってバイオ有効性が得られる分散過程、と定義する。分散能力とは、ミクロエマルションの形成、活性物質及び助剤の分子真性水溶液の形成及びコロイド溶液、例えば、会合コロイド溶液又は分子コロイド溶液の形成に必要とされる質量、と定義する。ここでコロイド溶液とは、透明乃至は乳濁色を呈し、必要に応じてフィルタ処理、特にメッシュが約5～10 μ mの殺菌フィルタで処理しても固形分を残さないが、又は、例えば、ミセル溶液又は超遠心分離だけで分離可能な球面コロイドである。分散能力は、例えば水1リットル当たりのmg又はmMlで表示される。

水に難溶性の医薬用活性物質又は混合活性物質は、水に対する溶解度が500 mg/1000 ml以下、好ましくは200 mg/1000 ml以下である。

特に適合する難溶性の活性物質は、マクロライド構造をもつ免疫抑制剤、例えば、シクロスポリンA、シクロスポリンG、ラバマイ

シン、タクロリムス、デオキシスベルグアリン、マイコフェノラート-モフェチル、グスペリムスであり、非ステロイド系解熱剤、例えば、アセチルサリチル酸、イブプロフェン乃至はS(+)-イブプロフェン、インドメタシン、ジクロフェナック、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ナブロクセン、ケトプロフェン、フルオロピロプロフェン、フェノプロフェン、フェルピナック、スリンダック、エトドラック、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、ナブメトンであり、心臓血管に効くジヒドロピリジン誘導体、例えば、ニフェジピン、ニトレンジピン、ニモジピン、ニソルジピン、イスラジピン、フェロジピン、アムロジピン、ニルバジピン、ラシジピン、ベニジピン、マスニジピン、フルニジピン、ニグルジピンであり、中性治療剤、例えば、 α -リボ酸であり、ムラミルベプチド、例えば、ムラミルジベプチド又はムラメルトリベプチド、ロムルチドであり、油脂溶解性ビタミン、例えば、ビタミンA、D、E又はFであり、アルカロイド、例えば、ビンコベクチン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、レセルピン、コデインであり、麦角アルカロイド、例えば、プリモクリブチン、ジヒドロエルゴタミン、ジヒドロエルゴクリスチンであり、抗腫瘍剤、例えば、クロロアンブシル、エトボシド、テニボシド、イドキシフェン、タリムスチン、テロクサ

ントロン, チラバザミン, カーゼレシン, デクスニグルジピン, イントプリシン, イダルピシン, ミルテフォシン, トロフォスファミド, テロクサントロン, メルファラン, ロムスチン, 4,5-ビス(4'-フルオロアニリン)-フタルイミド; 4,5-ジアニリノフタルイミドであり, 免疫調整剤, 例えば, チモクトナン, プレザチド銅酢酸塩であり, 抗感染剤, 例えば, エリスロマイシン, ダウノルビシン, グラミシジン, ドクソルピシン, アムホテリシンB, ゲンタマイシン, ロイコマイシン, ストレプトマイシン,

ガネフロマイシン, リファメキシル, ラモブラニン, スピラマイシンであり, 抗菌剤, 例えば, フルコンアゾール, ケトコンアゾール, イトラコンアゾールであり, H₂-受容体アンタゴニスト, 例えば, ファモチジン, シメチジン, ラニチジン, ロクサチジン, ニザチジン, オメプラゾールであり, プロテインキナーゼ抑制剤, 例えば, N-(4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イルピリミジン-2-イルアミノ)-フェニル)-ベンズアミド, N-ベンゾイル-スタウロスポリンであり, HIV-1-プロテナーゼ抑制剤, 例えば, BOC-Phe-Phe-Val-Phe-モルホリン又はこれのO-(2-(2-メトキシエトキシ)-アセトキシ)誘導体であり, ロイコトリエン-アンタゴニスト, 例えば, N-(4-(5-シクロペンチルオキシ-カルボニルアミノ-1-メチルインドール-3-イルメチル)-3-メトキシベンゾイル)-2-ビニルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド, である。

特に好ましい物質は, シクロスポリン, ラバマイシン, タクロリムス, デオキシスベルグアリン, マイコフェノラート-モフェチル, ニフェジピン, ニモジピン, エトボシド, イブプロフェン及び α -リポ酸である。

遊離酸として又は塩基の形で存在する活性物質に代わって医薬構成物の中で活性物質は医薬として認められている塩の形をとることができ, 例えば, 臭化水素酸塩, 塩酸塩, メシラート, 酢酸塩, コハク酸塩, 乳酸塩, 酒石酸塩, フラル酸塩, 硫酸塩, マレイン酸塩の形などがある。

活性物質又は活性物質の組合せ濃度は投与する薬分量によって決まる。濃度はキャリアー組成物重量の1~30%, 好ましくは5~20%, 特によいのは5~

12%の範囲にある。

上述の活性物質の一つ又は活性物質組合せに対するキャリアー組

成物は次ぎのように定義される。キャリアー組成物を形成する一成分について「実質的純粋」の要件は、この成分が90%以上、好ましくは95%以上の純度を有することと定義され、これはキャリアー組成物の他の成分と混合する前の純度である。特に「実質的に純粋である」と定義された成分は、一義的に定義できる構造と組成をもつ。

キャリアー組成物の混合成分として天然物の混合物であつてよく、その構成は、原材料自体、その分離及び後加工による制限が課せられる。混合物の成分は製造業者の仕様書に記載される。

成分 a) のポリグリセリン脂肪酸エステルは、実質的に純粋なポリグリセリン脂肪酸エステル又は異種のポリグリセリン脂肪酸エステル混合物から構成され、ここでポリグリセリン基骨格は好ましくは10単位までのグリセリンを含み、これが直鎖炭素原子8～20個をもつ飽和又は不飽和カルボン酸の酸残基1～10個でエステル化されている。

直鎖炭素原子8～20個をもつ飽和カルボン酸の酸残基がポリグリセリン基骨格をエステル化しているが、直鎖が12, 14, 16及び18個の炭素原子をもつことが好ましく、酸基には、例えば、n-ドデカノイル, 9-テトラデカノイル, n-ヘキサデカノイル又はn-オクタデカノイルがある。

直鎖炭素原子8～20個をもつ不飽和カルボン酸の酸残基はポリグリセリン基骨格をエステル化しており、直鎖が12, 14, 16及び18個の炭素原子と1個の二重結合をもつことが好ましく、酸基には例えば、9-シス-ドデセノイル, 9-シス-テトラデセノイル, 9-シス-ヘキサデセノイル又は9-シス-オクタデセノイルがある。

上述の酸残基に対しては括弧内に表示した表記も使用される。

上述の酸残基に対しては、そのほかに次ぎの表記が使用される：9-シス-ドデセノイル（ラウロレオイル）、9-シス-テトラデセノイル（ミリストレオイ

ル), 9-シス-ヘキサデセノイル(パルミトレオイル), 6-シス-オクタデセノイル(ベトロセオイル), 6-トランス-オクタデセノイル(ベトロセライドイル), 9-シス-オクタデセノイル(オレオイル), 9-トランス-オクタデセノイル(エライドイル), 11-シス-オクタデセノイル(バクセノイル), 9-シス-イコセノイル(ガドレオイル), n-ドデカノイル(ラウロイル), n-テトラデカノイル(ミリストイル), n-ヘキサドデカノイル(パルミトイル), n-オクタデカノイル(ステアロイル), n-イコサノイル(アラキドイル)。

一義的に定義された構造をもつ適切なポリグリセリン脂肪酸エステルには, 例えば(英語名で記載すると), ジグリセロールモノカプレート, ジグリセリルモノラウレート, ジグリセロールジイソステアレート, ジグリセロールモノイソステアレート, ジグリセロールテトラステアレート(ポリグリセリル2-テトラステアレート), トリグリセロールモノオレエート(ポリグリセリル3-モノオレエート), トリグリセロールモノラウレート, トリグリセロールモノステアレート(ポリグリセリル3-ステアレート), トリグリセロールモノイソステアレート, ヘキサグリセロールジオレエート(ポリグリセロール6-ジオレエート), ヘキサグリセロールジステアレート(ポリグリセロール6-ジステアレート), デカグリセロールジオレエート(ポリグリセロール10-ジオレエート), デカグリセロールテトラオレエート(ポリグリセロール10-テトラオレエート), デカグリセロールデカオレエート(ポリグリセロール10-デカオレエート), デカグリセロールデカステアレート(ポリグリセロール10-デカステアレート), がある。括弧内の名称

はC T F A命名法によって記載した。これらの製品は市販されており, その文字商標は, Caprol[®](米国オハイオ州コロンブスのカールスハムンス社(Karlshanus Co.)の商標)である。正確な製品名はCAPROL 2GS, 3G0, 3GS, 6G20, 6G2S, 10G20, 10G40, 10G10 0, 10G10Sである。さらに名称DLG-MC, DGM-ML, DGLG-SCS, DLG-M SCS, TGLC-ML及びTGLC-M SCSの製品がソルヴェールカリ有限会社[(Solvay Alkali GmbH), D-3002 ハノーファー]で入手できる。

異種のポリグリセリン脂肪酸エステル混合物は、デカグリセロールモノ - , ジ - オレート, 混合脂肪酸のポリグリセロールエステル, 脂肪酸のポリグリセロールエステル, ポリグリセロール - カブレート, ココエート, ラウレート, ラノリネートイソステアレート又はリジノレートのような名称で定義され, 製品として文字商標 *Triodan*^R 及び *Homodan*^R (デンマーク, グリンステッドのグリンステッドプロダクツ社 (Ginsted Products Co.) の商標), 正確な製品名 *TRIODAN 20, 55, R90* 及び *HOMODAN MD*, 文字商標 *Radiamuls*^R [ベルギー, ブリュセルのペトロフィナ社 (FINA), *Petrofina Co.*], 正確な製品名 *RADIAMULS POLY 22 53*, 名称 *CAPPOL FEG360* 又は *ET*, 又は文字商標 *Hurol*^R [商標 ガットフ・オッセ エスタブリシュマン (*Gattefossé Etablissement*), サンブリースト, フランス], 正確な製品名 *PLUROL Stearique WL 1009* 又は *PLUROL Oleique WL 1173* が市場で入手できる。さらに名称 *PGLC-C 1010 S*, *PGLC-C 0810*, *PGLC-C 1010/S*, *PGLC-L T 2010*, *PGLC-LAN 0510/S*, *PGLC-CT 2010/90*, *PGLC-SCS T LE*, *PGLC-R LE*, *PGLC-SCS 0410* は ソルヴェールアルカリ有限公司 ([*Solvay Alkali GmbH*], D - 3 0 0 2 ハノーファー) から入手できる

上述のポリグリセリン脂肪酸エステルは, 「単行書 (*Monographs*

)」232頁に記述される *Foodchemical Codex FCCII* の指示事項の「種類」, 「要件」, 「試験」を満足している。特に上述の製造業者が発行する製品特集と該当する製品のデータ表示においてモノエステル含量, 滴下点, 遊離グリセロール, 遊離脂肪酸, ヨード数, 形状, 抗酸化性, HLB値, 性質, 保存性に関する仕様が特に重要である。

上述のポリグリセリン脂肪酸エステルは, 特にEG (欧州共同体) 食品添加物法令E475 (EG指導要綱74/329) 並びにU.S.FDA (アメリカ食品薬品局) コード21のCFR (連邦規制基準) 172854に基づく要件を満足している。

成分a)のソルビタン脂肪酸エステルは好ましくは実質的に純粋又は異種のソルビタン脂肪酸エステル混合物から構成され, ここでソルビタン基体は直鎖炭素原子8~20個をもつ飽和又は不飽和直鎖式カルボン酸の酸残基1~3個によってエステル化されている。

ソルビタン基骨格をエステル化している直鎖炭素原子8～20個をもつ飽和カルボン酸の酸残基の直鎖炭素原子数は、好ましくは12, 14, 16及び18個の直鎖炭素原子であり、例えば、n-ドデカノイル, n-テトラデカノイル, n-ヘキサデカノイル, n-オクタデカノイルがある。

直鎖炭素原子8～20個をもつ不飽和カルボン酸の酸残基は、好ましくは12, 14, 16及び18個の直鎖炭素原子であり、例えば、オレオイルがある。

適切なソルビタン脂肪酸エステルは、特にソルビタン-モノラウレート、-モノパルミテート、-モノステアレート、-トリステアレート、-モノオレエート、-セスキオレエート及び-トリオレエートである。これらの製品は、文字商標Span^R〔米国ウイリントンのアトラス社(Atlas Co.)の商標〕、正確な製品名SPAN 20

, 40, 60, 65, 80及び85, 文字商標Arlace^R〔アトラス社(Atlas Co.)の商標〕、正確な製品名ARLACE 20, 40, 60, 65, 80, 83, 85及びC, 文字商標Cril^R〔英国コウィックホール スネースゴーレのクロード化学(Croda Chemical Ltd.)〕、正確な製品名CRILL 1, 3, 及び4, 文字商標Dehymul^R〔ドイツ デュッセルドルフのヘンケル社(Fa. Henkel)の商標〕、正確な製品名 DEHYMULS SML, SMO, SMS, SSQ 文字商標Famodan^R〔デンマーク、グリンステッドのグリンステッドプロダクツ社(Ginsted Products Co.)の商標〕、正確な製品名FAMODAN M S及びTS, 文字商標Capmul^R〔米国オハイオ州コロンブスのカールスハムンズ社(Karlshamns Co.)の商標〕、正確な製品名CAPMULS S及びQ 文字商標Radiasurf^R〔ベルギー、ブリュッセルのペトロフィナ社(FINA), Petrofina Co.〕、正確な製品名RADIASURF 7125, 7135, 7145及び7155として市場で入手できる。

上述のソルビタン脂肪酸エステル及び上述のポリグリセリン脂肪酸エステルは、英国薬局法(特別単行書)及びスイス薬局法Mに記載される指示事項を満足している。特に上述の製造業者が発行する製品特集と該当する製品のデータ表示において形状、色、HLB値、粘度、融点(温度上昇法による)及び溶解度が特に重要である。

成分 a) の HLB 値は 10 以下である。これはキャリヤー組成物中にその全重量に対して 10 ~ 50 重量%, 好ましくは 15 ~ 40 重量%, 特に好ましくは 15 ~ 20 重量%が含まれる。成分 a) は、上述のポリグリセリン脂肪酸エステル混合物又は上述のソルビタン脂肪酸エステル混合物又は上述のポリグリセリン脂肪酸混合物を、上述のソルビタン脂肪酸エステルに混合させた構成をとることもできる。

医薬として使用される油 b) は、天然又は合成品又は半合成品の

実質的に純粋なトリグリセリドである。特によいのは天然産のトリグリセリドであり、ここでグリセリンは直鎖炭素原子 8 ~ 20 個をもつ飽和又は不飽和カルボン酸の酸残基によってエステル化されている。これらの酸残基について前述のように定義したが、例えば、n - ドデカノイル、n - テトラデカノイル、n - ヘキサデカノイル、n - オクタデカノイル又はオレイルがある。

天然の適切なトリグリセリドは、例えば、ラッカセイ、ゴマ、ヒマワリ、オリーブ、トウモロコシ、ダイズ、トウゴマ、綿実、セイヨウアブラナ、アザミ、ブドウの芯、サカナ及び中性油などの油である。

成分 b) は、キャリヤー組成物の中にその全重量に対して約 5 ~ 40 重量%, 好ましくは 10 ~ 35 重量%含まれる。成分 b) は、上述の医薬として使用される油の混合物の中にも存在することができる。

成分 c) のノニオン界面活性剤は、10 以上の HLB 値をもち、好ましくは両親媒性物質であり、その親水性基はポリエチレンオキシドからなり、ポリエチレンオキシド部分の平均分子量は約 600 ~ 2500、エチレンオキシドの繰返し単位は 15 ~ 60 である。

適切なノニオン界面活性剤とは、例えば、天然の又は水素添加ひまし油とエチレンオキシドとの反応生成物である。これらの製品は、例えば、商標 Crenophor[®]、Nicol[®] 及び Emulgen[®] として市販品を入手できる。適切なノニオン界面活性剤には同様にポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル (ポリソルベート)、例えば、PCE-(20)-ソルビタンモノラウレート、PCE-(20)-ソルビタンモノパルミテート、PCE-(20)-ソルビタントリステアレート、PCE-(20)-ソルビタンモノオ

レート又は PGE (20)-ソルビタントリオレート並びにポリオキシエチレン脂
 肪酸エステル、例えば、PEO (20,

30, 40, 50)-ステアレートがある。これらの製品は、例えば、商標 Tween[®] 及び Myrj[®]
 として市販により入手できる。

成分 c) は、キャリアー組成物の中にその全重量に対して約 10 ~ 50 重量%
 , 好ましくは 20 ~ 45 重量%含まれる。成分 c) は、上述の医薬として使用さ
 れるノニオン界面活性剤混合物の中にも存在することができる。

キャリアー組成物の中に医薬として認められた添加剤を加えて成分 a) , b
) , c) 並びに活性物質又は活性物質組合せの重量を併せて 100 重量%に達す
 るようにする。添加剤の添加量はキャリアー組成物の 0 ~ 約 75 % に達してよ
 い。添加剤は医薬投与の形態を選ぶときに定められる。液滴、懸濁液、カプセ
 ル充填のような溶液投与形態に対して、医薬として認可された通常の希釈剤を加
 えるが、これにはエタノール、プロパノール、イソプロパノール、プロピレング
 リコール、ポリエチレングリコール、グリセリン又は水又はこれらの混合物があ
 る。

さらに通常の助剤として、例えば、保存剤、例えば、ベンジルアルコール、エ
 タノール、p - ヒドロキシ安息香酸エステル、ソルビン酸を、抗酸化剤、例えば
 , トコフェロール、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、
 アスコルビン酸、アスコルビルパルミテートを、安定剤、例えば、クエン酸、酒
 石酸、EDTA、味覚物質又は芳香物質を添加することができる。

ゼラチンカプセルのカプセル充填には通常の持続剤又は軟化剤がゼラチン表皮
 を安定に保つために適している。これらの助剤には、ソルビット、ソルビタン、
 ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒ
 ドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース又はコロイド状の二酸化ケイ素
 がある。

同じくこの発明の目的は、前述の定義のように医薬構成物の製造

方法に関し、その特徴は、成分 a) , b) , c) 及び必要に応じてさらに医薬と

して使用される助剤を任意な順序で混合し、この混合物の中へ水の難溶性の活性物質を分散させ、望ましくは分散物を経口投与ができる適切な形態に加工することにある。

活性物質又は活性物質組合せの分散は、成分 a)、b) 及び c) 並びにその他の助剤を混合した後で行う。このほかに活性物質又は活性物質組合せを個々の成分又は2成分の混合物の中へ分散させ、これに残りの成分を加えることもできる。個々の成分又はその混合物を加熱することによって可溶化乃至は分散過程を加速することができる。優れた反応条件によってコロイド分散相の形成が有利になる。

活性物質が酸素の影響を受けやすいときには、保護ガス例えば、窒素、ヘリウム又はアルゴンの雰囲気の下で操作を行う。処理前に液体成分中に含まれている酸素を、例えば、50~100 nbarの減圧処理又は超音波による処理を行って除去する。この方法には二重壁と攪拌装置を備えた反応容器が適している。

経口投与ができる形態にするためによく知られた方法を使用する。液滴、懸濁、エマルションのように液体で経口投与をする形態に加工するためには通常的方式を使用し、これらは標準的な著作である「ハーガー著ハンドブック 薬学実務」(Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis) 又は「レミントン著 薬学科学」(Remington's Pharmaceutical Sciences) などに記載されている。

カプセル、好ましくはゼラチン製の差込式カプセルは、必要に応じてグリセリン又はソルビットを添加して製造するが、胃液の作用を受けると時間をおかずに溶解する。これに代わりデンプン製カプセルが使用される。例えば、商品記号 Capilli[®]のもとに入手できるカプスゲル / ワーナー ランバート社 (Capusugel / Warner L

ambert Co.) の商品がある。カプセルには、さらにラクトーゼ、デンプンのような助剤及び充填剤、デンプン又はマグネシウムステアレートのような軟化剤を混入させてよい。軟化カプセルは、レシチン、油脂、油、パラフィンオイル又は液状ポリエチレングリコールのような液体を含量してよい。薬分量に関係なく、サイズが0~4、好ましくは0~2の差込式カプセルが適当である。シオノギ、カ

ブスゲル(Capusugel)又はシェラー(Scherer)製の商品が適している。

以下の実施例によって本発明の詳細を説明するが、これによって前述した範囲が限定されるものではない。ここにあげる活性物質は、前述したすべての活性物質を代表するものである。温度はセルシウス度によって表示する。

実施例 1

軟ゼラチンカプセルへの充填処方；量の表示は仕上がりカプセルあたりのミリグラムであり、軟ゼラチンカプセルの寸法は長辺の最小を22とする。

- | | |
|--|-------|
| 1 シクロスポリン A (USP XXI / Pharm Eur.) | 100.0 |
| 2 PEG (40)- 水素化ひまし油 (CREMOPHOR RH 40, N COOL HCO 40, SIMULSOL 1293) | 400.0 |
| 3 ジノトリノテトラグリセロール脂肪酸エステル (FOOTRIOLAN 20) | 238.0 |
| 4 ゴマ油 (DAB 10) | 160.0 |
| 5 α-トコフェロール (DAB 10) | 2.0 |
| 6 エタノール (DAB 10) | 100.0 |

成分2~4は40℃に加熱して特殊鋼釜で攪拌しながら混合する。その後で溶液を減圧して脱気する。透明な溶液に抗酸化剤を5mg

g加えてから活性物質シクロスポリンAを入れて分散させる。エタノールを添加してから全体を攪拌して透明な溶液にする。これを約20℃まで冷却してから軟ゼラチンカプセルに充填する。溶液の蒸発分を補正するために上述の処方に対してエタノールを30~60mgだけ多く添加する。

軟ゼラチンカプセル壁のゼラチンに、その安定性に影響する助剤、例えば、グリセリン及び/又はプロピレングリコール又はソルビット及び/又はマンニットを添加する。カプセル壁には、顔料又は色素、例えば、酸化チタン、酸化鉄、キノリンイエロー、又はコヘニレッドAを加えることができる。

実施例 2

硬ゼラチンカプセル又はデンプンカプセルへの充填処方；添加量はキログラムで表す。

- | | | |
|---|---|-------|
| 1 | ニフェジピン (DAB 10) | 20.0 |
| 2 | PEO (20)- ソルビタンモノオレエート (Polysorbate 20 Pharm Eur., TWEEN 20) | 168.0 |
| 3 | トリグリセロールモノ / ジオレエート (FCG CAPROL 3GO) | 28.0 |
| 4 | 中性油 (MGLYOL 812, CAPTEX 300/400) | 84.0 |

処方成分をすべて容積 300 リットルの二重壁加熱釜に入れて 45°C で混合し、溶液が透明になるまで攪拌する。冷却した透明溶液の 300 mg づつを、酸化チタン・酸化鉄で不透明化したサイズ 1 の硬ゼラチンカプセルに充填する。

医薬を充填したカプセルに帯封を施す。ニフェジピンに光があたると変化するのですべての加工は昼光を遮断した工程で行わなければならない。

実施例 2

ガラスビンへの充填処方。この処方は液滴状態で行う経口投与に適しており、液滴は 40 ml サイズの液滴ビンに充填する。量はグラムで表す。

- | | | |
|---|---|------|
| 1 | ニモジピン (DAB 10) | 3.0 |
| 2 | PEO (60)- 水素化ひまし油 (CREMOPHOR RH 60, NCOOL HCO 60, SIMULSOL 1294) | 15.0 |
| 3 | ソルビタンモノラウレート (BPC 1973, SPAN 20) | 8.5 |
| 4 | ヒマワリ油 (DAB 10) | 8.5 |
| 5 | ポリエチレングリコール | 5.0 |

溶液の製造は実施例 2 と同様に行う。

実施例 4

軟ゼラチンカプセルへの充填処方；量は仕上がりカプセルあたりのミリグラムで表し、軟ゼラチンカプセルの寸法は長辺の最小を 4 とする。

- | | | |
|---|-------------------------------|------|
| 1 | タクロニムス | 10.0 |
| 2 | PEO (35)- ひまし油 (CREMOPHOR RL) | 72.0 |
| 3 | ソルビタンモノオレエート (SPAN 80) | 72.0 |
| 4 | 中性油 | 32.0 |

- | | | |
|---|---------------------|-----|
| 5 | α - トコフェロール | 1.0 |
| 6 | プロピレングリコール (DAB 10) | 5.0 |

カプセルの製造は実施例 1 と同様に行う。カプセル壁の安定剤として特にプロピレングリコールが適している。

実施例 5

硬ゼラチンカプセルへの充填処方；量表示はサイズ 0 のカプセル充填に関する。

。

- | | | |
|---|-----------------------------------|-------|
| 1 | α - リボ酸 | 100.0 |
| 2 | PEG (40)- ステアレート (USNF, MRI 52 S) | 80.0 |
| 3 | テトラグリコールステアレート (FCC, TRIDAN 55) | 215.0 |
| 4 | ゴマ油 | 160.0 |
| 5 | ブチルヒドキシアニソール | 0.5 |

溶液の製造は実施例 2 と同様に行う。ここでリボ酸が酸素の影響を受けることを考慮する必要がある。

実施例 6

軟ゼラチンカプセルへの充填処方；量は仕上がりカプセルあたりのミリグラムで表し、軟ゼラチンカプセルの寸法は長辺の最小を 6 とする。

- | | | |
|---|--------------------------|-------|
| 1 | ラバマイシン | 20.0 |
| 2 | POLYSORBAT 80 (TWEEN 80) | 150.0 |
| 3 | ソルビタンモノオレエート | 25.0 |
| 4 | 中性油 | 75.0 |
| 5 | アスコルビルバルミテート | 0.5 |
| 6 | ベンジルアルコール (DAB 10) | 5.0 |

製造は実施例 1 と同様に行い、ここでベンジルアルコールは最後に添加する。

実施例 7

軟ゼラチンカプセルへの充填処方；量は仕上がりカプセルあたりのミリグラムで表す。

- | | | |
|---|-------|-------|
| 1 | エトポシド | 100.0 |
|---|-------|-------|

| | | |
|---|---|-------|
| 2 | PEG (40) - 水素化ひまし油 | 400.0 |
| 3 | ジノトリノテトラグリセロールラウレート (TGLG-Laurat T2010 Solvay Alkali GmbH) | 160.0 |
| 4 | トウモロコシ油 | 230.0 |
| 5 | エタノール | 100.0 |

製造は実施例1と同様に行う。

実施例9

軟ゼラチンカプセルへの充填処方；量は仕上がりカプセルあたりのミリグラムで表し、軟ゼラチンカプセルの寸法は長辺の最小を9.5とする。

| | | |
|---|-------------------------------|-------|
| 1 | S(+)-イブプロフェン | 20.0 |
| 2 | POLYS ORBAT 60 (TWEEN 60) | 210.0 |
| 3 | ヘキサグリセロールジオレエート (CAPROL 6G20) | 130.0 |
| 4 | ひまし油 (DAB 10) | 60.0 |

製造は実施例1と同様に行う。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | |
|----------|----------------|
| Internet | Application No |
| PCT/E | 94/02248 |

| | | |
|---|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
| IPC 6 | A61K9/48 | A61K47/14 A61K47/26 A61K47/44 |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) | | |
| IPC 6 A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indications, where appropriate, of the relevant passages | Relevance to claims No. |
| X, Y | BE, A, 676 581 (RICHARDSON-MERREL INC.) 16 August 1966 see claim 1 see page 2, line 9 - page 3, line 18 see page 3, line 26 - page 5, line 13 see examples 1, 2 | 1-10 |
| Y | EP, A, 0 274 870 (T.I.L. MEDICAL LTD.) 20 July 1988 see page 3, line 34 - line 35 see page 4, line 19 - line 33 see page 4, line 53 - page 7, line 38 see page 13, line 20 - line 29 --- -/- | 1-3, 6-10 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being chosen to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of mailing of the international search report |
| 26 October 1994 | | 27. 10. 94 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 400 04, Fax (+ 31-70) 340-1016 | | Authorized officer Ventura Amat, A |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat. Application No.
 PCT/EP 94/02248

| C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO,A,93 00891 (THE UPJOHN COMPANY) 21 January 1993 see claim 1 see page 6, paragraph 1 see page 6, paragraph 3 - page 7, paragraph 1 see page 8, paragraph 3 - page 9, paragraph 1 --- | 4,5 |
| A | GB,A,2 228 198 (SANDOZ LTD.) 22 August 1990 see example 2f ---- | 1-10 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

| | |
|-----------|----------------|
| Internat. | Application No |
| PCT/EP | 94/02248 |

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|---|--|
| BE-A-676581 | 16-08-66 | FR-M- GB-A- 5530 1132518 | 18-12-67 |
| EP-A-0274870 | 20-07-88 | AU-B- AU-A- JP-A- US-A- 605812 8263987 63277617 4944949 | 24-01-91 23-06-88 15-11-88 31-07-90 |
| WO-A-9300891 | 21-01-93 | JP-A- AU-A- 5025037 2293892 | 02-02-93 11-02-93 |
| GB-A-2228138 | 22-08-90 | BE-A- CH-A- DE-A- FR-A, 8 JP-A- JP-B- 1005236 680650 4005190 2643262 2255623 6011703 | 08-06-93 15-10-92 23-08-90 24-08-90 16-10-90 16-02-94 |

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN